**Voorstel voor een correctiefactor voor de relatieve efficacy van geneesmiddelen met sterke eiwitbinding**

Dr. Philip J.G.M. Voets, M.D. Ph.D.

1. **Achtergrond**

Een groot deel van de veelgebruikte geneesmiddelen in de klinische praktijk kent een zekere mate van eiwitbinding, die kan variëren van niet of nauwelijks (e.g., lithium: <1%) tot zeer sterk (e.g., acenocoumarol: >99%). Veranderingen in de plasma-eiwitspiegels veranderen de vrije geneesmiddelfractie en daarmee de farmacologische werkzaamheid (efficacy) van het geneesmiddel in kwestie. Met name bij eiwitgebonden medicatie met een smalle therapeutische breedte is dit problematisch. Toch wordt door artsen, zeker in eerste instantie, vaak enkel de totale plasmaspiegel van een geneesmiddel bepaald, omdat het bepalen van een vrije geneesmiddelfractie significant bewerkelijker en duurder is. In talloze –zowel fysiologische als pathologische– situaties kunnen forse schommelingen ontstaan in de concentraties van geneesmiddelbindende plasma-eiwitten in de circulatie, waarvan in de praktijk albumine veruit het belangrijkste voorbeeld is (om deze reden worden verderop plasma-eiwitten en plasma-albumine gemakshalve als synoniem gebruikt, hetgeen overigens geen invloed heeft op de modelontwikkeling). Bekende voorbeelden van een verlaagde plasma-albuminespiegel zijn cirrose, nefrotisch syndroom en katabole toestanden, zoals een negatieve acutefasereactie tijdens ernstige (inflammatoire) ziekte of het gebruik van glucocorticosteroïden. Een verhoogde plasma-albuminespiegel kan voorkomen bij onder andere hemoconcentratie tijdens dehydratie of shock. Hoewel veel clinci weliswaar een intuïtief beeld hebben bij de farmacokinetische effecten van veranderingen in plasma-eiwitconcentraties, is hiervoor bij mijn beste weten nooit een formele stelregel ontwikkeld. Het is spijtig dat de veranderde eiwitbinding van geneesmiddelen een ondergeschoven kindje is binnen de farmacokinetiek, aangezien de klinische consequenties hiervan zeer significant kunnen zijn. Hieronder wordt daarom een eenvoudige en klinisch toespasbare correctiefactor voor de relatieve efficacy van sterk eiwitgebonden (>90%) geneesmiddelen afgeleid. De onderstaande correctiefactor is een relatief eenvoudige en snelle manier om de verwachte efficacy van een geneesmiddel te corrigeren voor afwijkende plasma-eiwitspiegels. Het doel is hierbij niet zozeer om exacte berekeningen uit te voeren, maar vooral om een beredeneerde indruk te krijgen van de effecten van veranderende plasma-eiwitconcentraties op medicatie-efficacy.

1. **Farmacokinetische modelafleiding**

In de meest gebruikte, eenvoudige uitdrukking is er in de circulatie voor eiwitgebonden geneesmiddelen sprake van een evenwichtsreactie waarbij een geneesmiddel-eiwitcomplex $DP$ dissocieert tot ongebonden of vrij geneesmiddel $D$ en eiwit $P$ zonder gebonden geneesmiddel:

$$DP⇄D+P$$

De dissociatieconstante $K\_{d}$ wordt als volgt gedefinieerd:

$$\frac{\left[D\right]\left[P\right]}{\left[DP\right]}=K\_{d}$$

Ofwel:

$$\left[D\right]=K\_{d}\frac{\left[DP\right]}{\left[P\right]}$$

De totale concentratie geneesmiddel in de circulatie $\left[D\right]\_{0}$ is de som van de concentraties van de vrije geneesmiddelfractie $\left[D\right]=α\left[D\right]\_{0}$ en de eiwitgebonden geneesmiddelfractie $\left[DP\right]=\left(1-α\right)\left[D\right]\_{0}$, waarbij de dissociatiefractie $α$ een getal voorstelt tussen 0 en 1:

$$\left[D\right]\_{0}=\left[D\right]+\left[DP\right]=α\left[D\right]\_{0}+\left(1-α\right)\left[D\right]\_{0}$$

Omdat dit model enkel toepasbaar is op geneesmiddelen met een significante mate van eiwitbinding (>90%) in de circulatie, mag aangenomen worden dat:

$$\left[DP\right]\gg \left[D\right]$$

En dus:

$$1-α≈1$$

Omdat het bindende eiwit ten opzichte van het geneesmiddel altijd in ruime overmaat aanwezig is in de circulatie, geldt tevens:

$$\left[P\right]\gg \left[DP\right]$$

En dus:

$$\left[P\right]≈\left[P\right]\_{0}$$

Uit substitutie volgt:

$$\left[D\right]=α\left[D\right]\_{0}=\frac{K\_{d}}{\left[P\right]\_{0}}\left[D\right]\_{0}$$

Zo kan $α$ als volgt worden gedefinieerd:

$$α=\frac{K\_{d}}{\left[P\right]\_{0}}$$

De efficacy $E$ van een geneesmiddel wordt doorgaans beschreven door middel van een Michaelis-Menten-achtige concentratie-effectcurve, waarbij aangenomen wordt dat voor de farmacologische werkzaamheid tot stand komt door binding van een geneesmiddel aan een receptor. Maximale verzadiging van deze receptoren leidt tot een maximale efficacy $E\_{max}$, waarna verdere verhoging van de concentratie van een ongebonden geneesmiddel in de circulatie geen toegevoegde waarde meer heeft. Dit wordt als volgt beschreven:

$$\frac{E}{E\_{max}}=\frac{α\left[D\right]\_{0}}{α\left[D\right]\_{0}+EC\_{50}}=\frac{1}{1+\frac{EC\_{50}}{α\left[D\right]\_{0}}}=\frac{1}{1+\frac{EC\_{50}\left[P\right]\_{0}}{K\_{d}\left[D\right]\_{0}}}$$

In de bovenstaande vergelijking stelt $EC\_{50}$ de geneesmiddelconcentratie waarbij de helft van $E\_{max}$ bereikt wordt voor. Vanzelfsprekend is het bovenstaande concentratie-effectmodel een gesimplificeerde weergave van de werkelijkheid, maar voor de afleiding van dit model goed verdedigbaar en bruikbaar.

Als de efficacy van een sterk eiwitgebonden geneesmiddel in een situatie met plasma-eiwitconcentratie $\left[P\right]\_{0,1}$ wordt vergeleken met die met plasma-eiwitconcentratie $\left[P\right]\_{0,2}$ en de overige parameters niet veranderen, kan de relatieve efficacy of “efficacy-ratio” $γ$ bepaald worden door beide uitdrukkingen op elkaar te delen en algebraïsch te vereenvoudigen:

$$γ={\left(\frac{E\_{2}}{E\_{max}}\right)}/{\left(\frac{E\_{1}}{E\_{max}}\right)}=\frac{E\_{2}}{E\_{1}}=\frac{{1}/{\left(1+\frac{EC\_{50}\left[P\right]\_{0,2}}{K\_{d}\left[D\right]\_{0}}\right)}}{{1}/{\left(1+\frac{EC\_{50}\left[P\right]\_{0,1}}{K\_{d}\left[D\right]\_{0}}\right)}}=\frac{K\_{d}\left[D\right]\_{0}+EC\_{50}\left[P\right]\_{0,1}}{K\_{d}\left[D\right]\_{0}+EC\_{50}\left[P\right]\_{0,2}}$$

Als tevens mag worden aangenomen dat:

$$EC\_{50}\left[P\right]\_{0}\gg K\_{d}\left[D\right]\_{0}$$

Hetgeen een geldige aanname lijkt, gezien de orde-van-grootteverschillen tussen de concentraties van eiwitten en geneesmiddelen en de circulatie en het feit dat $K\_{d}$ erg klein is bij eiwitten die sterk eiwitgebonden zijn, dan volgt hieruit dat de efficacy van een sterk eiwitgebonden geneesmiddel omgekeerd evenredig is met de plasmaconcentratie van het bindende eiwit, namelijk:

$$γ=\frac{E\_{2}}{E\_{1}}=\frac{\left[P\right]\_{0,1}}{\left[P\right]\_{0,2}}$$

1. **Discussie en conclusie**

In het bovenstaande werd een eenvoudige, klinisch toepasbare correctiefactor voor de relatieve efficacy van sterk eiwitgebonden (>90%) geneesmiddelen afgeleid. Op deze manier kan bij een patiënt waarbij –hetzij door ziekte, hetzij anderszins– een significante verandering in de plasma-eiwitconcentratie optreedt een beredeneerde inschatting worden gemaakt van hoe de werkzaamheid van een toegediend geneesmiddel zich naar verwachting verhoudt tot de oorspronkelijke situatie. Dit kan een aanleiding voor de clinicus zijn om de dosis van een voorgeschreven geneesmiddel aan te passen om onderdosering of toxiciteit te voorkomen. De wiskundige afleiding is gebaseerd op twee pijlers, namelijk de evenwichtsvoorwaarde voor een eenvoudige partiële dissociatie van een eiwit-geneesmiddelcomplex in de circulatie en een Michaelis-Menten-achtige concentratie-effectcurve voor het desbetreffende geneesmiddel.

Omdat een exogeen geneesmiddel in een eindige, bekende dosis worden toegediend en niet door het lichaam zelf worden “aangevuld” bij een te lage vrije fractie in het plasma, zoals dat wel het geval is bij onder andere endogene hormonen en elektrolyten, is het onderstaande model enkel van toepassing op de efficacy van eiwitgebonden geneesmiddelen en niet toe te passen op eiwitgebonden hormonen en elektrolyten. Het lichaam streeft bij deze laatste stoffen immers naar homeostase en dus is de vrije fractie in de circulatie geen betrouwbare afspiegeling meer van veranderde eiwitbinding.

Bij geneesmiddelen zonder relevante mate van eiwitbinding zal een verandering in de plasma-albuminespiegel vanzelfsprekend weinig tot geen farmacokinetische consequenties hebben en dus geen relevante gevolgen voor de werkzaamheid ervan. Pragmatisch werd hier gekozen voor een afkapwaarde van >90% eiwitbinding, maar hier kan over gediscussieerd worden. Waarschijnlijk kan de correctiefactor ook al bij lagere mate van eiwitbinding een bruikbaar instrument zijn, zolang de aanname $\left[DP\right]\gg \left[D\right]$ (en dus: $1-α≈1$) geldig blijft.

In specifieke gevallen heeft een geneesmiddel de plasma-eiwitten juist nodig om op plaats van bestemming te komen, zoals geldt voor onder andere het diureticum furosemide. In dat geval is het te kort door de bocht om te stellen dat het effect van het geneesmiddel correleert met de vrije (niet-eiwitgebonden) fractie en gaat het gepresenteerde model niet op. Dit betreft echter een zeer klein aantal geneesmiddelen. Voor het leeuwendeel van de geneesmiddelen mag –*argumenti causa*– aangenomen worden dat het effect van een geneesmiddel correleert met de vrije fractie in het plasma en dat enkel de vrije geneesmiddelfractie farmacologisch actief is. Verder wordt aangenomen dat het bindende eiwit ten opzichte van het geneesmiddel altijd in ruime overmaat aanwezig is in de circulatie, hetgeen redelijk is aangezien de fysiologische plasmaconcentratie van alleen al albumine 40 g/L bedraagt versus geneesmiddelspiegels die doorgaans gemeten worden in mg/L, µg/L of zelfs pg/L. Het model laat afwijkingen in de geneesmiddelenklaring (zoals bij nefrotisch syndroom of cirrose kunnen voorkomen), de kwaliteit van geneesmiddel-eiwitbinding (zoals bijvoorbeeld bij aanwezigheid van uremische toxines verminderd is) en het verdelingsvolume (zoals bij extreme hypoalbuminemie bijvoorbeeld kan veranderen) buiten beschouwing en gaat uit van een verder fysiologische situatie, waarin een verandering van de plasma-eiwitspiegel de relevante variabele is en de totale hoeveelheid geneesmiddel in het lichaam in beide situatie gelijk is.

Beschouw de volgende hypothetische patiëntcasus. Stel dat een 78-jarige vrouw wordt opgenomen via de Spoedeisende Hulp in verband met hoge koorts en algehele malaise. Haar medische voorgeschiedenis vermeldt valvulair atriumfibrilleren, waarvoor zij acenocoumarol (gerapporteerde plasma-eiwitbinding: 99%) gebruikt. In afwachting van de uitslagen van de ingezette microbiologische kweken wordt empirisch gestart met intraveneus ceftriaxon, een derdegeneratiecefalosporine (gerapporteerde plasma-eiwitbinding: 90% tot 95%). Haar plasma-albuminespiegel bedraagt bij binnenkomst 36 g/L. Na kortdurende volumeresuscitatie op de Spoedeisende Hulp wordt geoordeeld door de arts dat patiënte nu geen infuus nodig heeft en dat haar eigen intake voldoende is. Patiënte wordt echter delirant in de loop van de nacht en haar dorstprikkel is inadequaat. Haar bloeddruk is krap. Bij bloedcontrole twee dagen later blijkt er enige hemoconcentratie te zijn ontstaan en is haar plasma-albumineconcentratie gestegen tot 45 g/L. Volgens de hier gepresenteerde correctiefactor, betekent dit voor de relatieve efficacy van haar ceftriaxon:

$$γ=\frac{E\_{2}}{E\_{1}}=\frac{\left[P\right]\_{0,1}}{\left[P\right]\_{0,2}}=\frac{36 g/L}{45 g/L}=0.80$$

Met andere woorden, de efficacy van het toegediende antibioticum zal naar schatting nog maar 80% zijn van de situatie bij binnenkomst. Hoewel er vanzelfsprekend veel meer factoren van invloed zijn op het klinische herstel van de patiënte in kwestie, is het van groot belang te beseffen dat een factor die in de klinische praktijk vaak buiten beschouwing wordt gelaten toch al verantwoordelijk kan zijn voor een verlies van efficacy van 20%, nog zonder dat er sprake is van extreme schommelingen in de concentratie van plasma-eiwitten. Immers, een meer extreme hemoconcentratie met een plasma-albuminespiegel van bijvoorbeeld 50 g/L had in dit voorbeeld al geresulteerd in geschatte afname van efficacy van bijna 30%. Ten aanzien van haar acenocoumarolgebruik geldt dezelfde redenering, waaruit volgt dat er risico ontstaat op inadequate antistolling en, zeker als deze toestand langere tijd blijft bestaan, embolieën.

Stel nu dat haar acecoumarol tijdens haar klinische opname wordt doorgedoseerd op geleide van haar INR-waarden en dat in de hierop volgende dagen de bovengenoemde systemische infectie een katabole toestand met een negatieve acutefasereactie veroorzaakt. Op basis van eerdere hemoconcentratie wordt een overenthousiast infuusbeleid ingesteld, leidend tot hemodilutie. Stel dat de plasma-albuminespiegel bij controle weer gedaald is tot 32 g/L. Hieruit volgt dan:

$$γ=\frac{E\_{2}}{E\_{1}}=\frac{\left[P\right]\_{0,1}}{\left[P\right]\_{0,2}}=\frac{45 g/L}{32 g/L}=1.41$$

Hoewel deze verhoogde werkzaamheid voor ceftriaxon naar verwachting geen consequenties zal hebben, kan dit voor haar acecoumarolgebruik een gevaarlijk doorgeschoten INR-waarde met potentieel bedreigende bloedingen betekenen. Ook voor andere sterk eiwitgebonden geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte, zoals verschillende anti-epileptica, ligt toxiciteit op de loer bij een onvoorziene toename van de vrije geneesmiddelenfractie.

In conclusie verwacht ik dat de hierboven afgeleide correctiefactor de clinicus practicus kan helpen om bij een patiënt waarbij een significante verandering in de plasma-eiwitconcentratie optreedt op een eenvoudige manier een beredeneerde inschatting te maken van hoe de efficacy van een toegediend sterk eiwitgebonden geneesmiddel hierdoor zal veranderen. Een experimentele validatie van het gepresenteerde model valt buiten het bereik van dit artikel, maar is zonder meer wenselijk.

1. **Literatuurverwijzingen**